Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Professor Dr. M. Kochmann.

Über die Entgiftung des Natriumoxalats durch Calciumsalze.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Ulrich Günther
Medizinalpraktikant.

1935.

BUCHDRUCKEREI CARL NIEFT, BLEICHERODE AM HARZ

Referent: Prof. Dr. Kochmann
Correferent: Geh.-Rat Prof. Dr. Abderhalden

Meinen lieben Eltern gewidmet!

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Entgiftung des Natriumsoxalats durch Calciumsalze.

Die Vergiftung durch kalkfällende Säuren bezw. ihre Salze, wie Ortho-, Meta-, Pyro- und Inositphosphorsäure, Oxalsäure, Fluorwasserstoff usw., verursachen ein der Tetanie ähnliches Krankheitsbild.

Diese Tatsache legte Starkenstein[1]) den Gedanken nahe, die Ursache aller dieser Vergiftungen nicht in einer spezifischen Wirkung des Anions, sondern in einer Entziehung des lebenswichtigen Kalks zu suchen. Starkenstein[2]) verlegt dabei den Angriffspunkt der Wirkung offenbar weniger in das Blut, als vielmehr in die Zellen. Demzufolge spricht er die Ansicht aus, daß die von ihm beobachtete Entgiftung durch Calcium-Salze nicht durch eine Bindung mit dem toxischen Anion (Fällung, Entionisierung), sondern durch Ersatz des zu Verlust gegangenen Kalks zustande komme, einer Ansicht, der auch schon Kunkel[3]) Ausdruck gegeben hatte. Vorher hatte Januschke[4]) in verschiedenen Versuchsreihen am ganzen Frosch, besonders aber am isolierten Herzen des Frosches gezeigt, daß es gelingt, die Oxalatvergiftung durch Calciumchlorid aufzuheben, was durch andere Salze, z. B. Bariumchlorid, nicht möglich war. Er führt infolgedessen die Entgiftung auf die Bildung des unlöslichen Calciumoxalats zurück.

Die Verfasser sehen jedenfalls das Wesen des Entgiftungsvorganges in der Erhaltung des lebenswichtigen Kalks im Organismus und haben damit die experimentelle Unterlage für die therapeutische Darreichung von Calciumsalzen bei Vergiftungen mit Oxalsäure und ähnlichen Substanzen gegeben, die selbstverständlich auch schon früher geübt wurde, (Hermann,[5]) vergl. auch Kunkel u. a.).

[1]) Starkenstein, E.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 77, S. 45, 1914.

[2]) Starkenstein, E.: E. Rost und J. Pohl, Toxikol. Berlin, Wien, 1929.

[3]) Kunkel, J.: Handb. d. Toxikol., Jena 1901.

[4]) Januschke, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 61, S. 363, 1909.

[5]) Hermann, L.: Lehrb. der exp. Toxikol., Berlin 1874.

Diese Versuchsergebnisse sind jedoch nicht unwidersprochen geblieben. So fanden sie nach Pohl's[6]) Angabe durch Greenwald[7]) keine Bestätigung. Allerdings hat dieser Forscher nur mit phosphorsauren Salzen gearbeitet, deren Wirkung von Starkenstein aber auch auf Kalkentziehung bezogen wird. Schon vorher hatte Gros[7]) am isolierten Froschherzen festgestellt, daß Natriumcitrat bedeutend toxischer ist als Natriumoxalat, obwohl die kalkfällende Wirkung des Citrats erheblich geringer ist als die des Oxalats. Die Vergiftung mit dem Citrat trat sogar viel schneller ein, als es überhaupt imstande war, selbst aus starker Lösung das Calcium zu fällen. Gros schreibt infolgedessen dem Oxalat- und dem Citration eine besondere spezifische Wirkung zu, eine Ansicht, der sich Starkenstein auf Grund seiner Versuche nicht anzuschließen vermag.

Angesichts dieser Unstimmigkeiten erschien es uns angezeigt, diese Versuche der Entgiftung des Oxalats durch Calciumsalze wieder aufzunehmen, besonders, um die quantitativen Verhältnisse zu klären und die praktisch wichtige Frage zu beantworten, ob und inwieweit die Darreichung von Calciumverbindungen bei der Oxalsäurevergiftung des Menschen einen wirklichen Erfolg versprächen. Gerade von diesem Gesichtspunkt ausgehend, war es notwendig, die Darreichung von Gift und Gegengift in verschiedener Weise vorzunehmen, indem das Natriumoxalat und das Calciumsalz z. B. parenteral, peroral usw. und in sich ändernden Zeitabständen einverleibt wurde. Außerdem sollten die Ergebnisse als Grundlage für Versuche dienen, kalkfällende Substanzen durch das Epithelkörperchenhormon zu entgiften. Da es sich um größere Reihenversuche handelte, so wurde die weiße Maus als Versuchstier gewählt. Es wurden nur männliche Tiere verwendet, und zwar im allgemeinen Tiere, die 16—20 g wogen; gelegentlich kamen anfänglich auch einige Tiere von 14—16 g und 21 g Gewicht, besonders bei Bestimmung der letalen Gabe, zur Verwendung.

Im einzelnen gestalteten sich die Versuche folgendermaßen: Zunächst war es notwendig, die toxischen und letalen Gaben des Natriumoxalats bei subkutaner, peroraler und aus besonderen Gründen intraperitonealer Darreichung festzustellen.

In Tabelle I sind die Versuche zusammengestellt, bei denen das Natriumoxalat in 0,5 % iger und 1 % iger Lösung den Tieren subkutan unter die Rückenhaut injiziert wurde. Es wurde

[6]) Pohl, J.: in A. Heffters Handb. d. exp. Pharm., Berlin 1923, Bd. I, S. 866.
Greenwald, J.: Journ. pharm. of, Bd. VII, S. 57, 1915.

[7]) Gros, O.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 71, S. 395, 1913.

dabei Sorge getragen, daß die injizierte Flüssigkeitsmenge durch sanfte Massage gleichmäßig verteilt wurde, während durch Zuklemmen der Injektionsstelle mit Hilfe einer Pinzette das Ausfließen verhindert wurde.

Tabelle I.

Bestimmung der letalen Dosis des Na-oxalats.

Datum	Zahl der Mäuse	mg/20g	% lösg.	Überlebende	Tote	Stundentode
1.6.— 6.6.33	4	0,5	0,5	4	—	
1.6.— 6.6.33	4	1,0	0,5	2	2	
15.5.—16.5.33	4	1,0	1,0	2	2	
1.6.— 6.6.33	4	1,5	0,5	2	2	
1.6.— 6.6.u.16.8.33	6	2,0	0,5	1	5	
14.5.—16.5.33	2	2,0	1,0	—	2	
1.6. u.16.8.33	5	2,5	0,5	—	5	
13.5.—15.5.33	5	2,5	1,0	—	5	1 Gest. nach 24 Std. durchschnittlich, ein Tier n. 84 Std.

Die Gabe, bei der alle Tiere überleben, beträgt 0,5 mg/20 g Tier, und die Gabe, die die Tiere durchschnittlich in 24 Stunden tötet, 2,5 mg/20 g Tier; (nur 1 Tier lebte 84 Std.).

Bei der Sektion dieser Tiere konnten makroskopisch außer einer Hyperämie der parenchymatösen Organe keine Veränderungen bemerkt werden. Auch die Nieren zeigten scheinbar nichts Krankhaftes, das Herz war schlaff und befand sich im diastolischen Stillstand. Mikroskopisch konnten jedoch in den Harnkanälchen hyaline Zylinder und an manchen Stellen kristallinische Ablagerungen festgestellt werden; in der Nierenrinde fanden sich vereinzelt Zellen mit schlecht färbbaren Kernen. Die Schädigung der Organe, insbesondere der Nieren, sind um so ausgeprägter, je länger die Vergiftung andauert; denn nach 6 Stunden Überlebensdauer sind mikroskopisch noch keine Veränderungen sichtbar und erst nach 12 Stunden werden solche deutlich. Das Vergiftungsbild gestaltete sich folgenndermaßen: Aufgeregtheit, eiliges Umherlaufen, Reflexübererregbarkeit, klonisch-tonische Krämpfe, Beschleunigung der Atmung und Atemnot. Dann wurden die Tiere wieder ruhiger, nahmen aber am folgenden Tage an Körpergewicht ab, fraßen nicht mehr und gingen schließlich ohne Krämpfe zugrunde. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um irreparable Schädigung des Herzens; vielleicht ist auch die Nierenschädigung am Tode beteiligt, besonders, wenn die Vergiftung nach mehr als 24 Stunden mit dem Tode endigt.

Bei den Gaben von 1—2 mg blieben einige Tiere am Leben, doch nahm die Mortalität selbstverständlich mit steigender Gabengröße zu. Die statistische Auswertung, die nach

einem früher beschriebenen Verfahren (Kochmann)[8]) geschah und das im übrigen genau die gleichen Ergebnisse wie das von Kärber[9]) angegebene liefert, zeigt, daß bei 1 mg/20 g Tier 28 % der Tiere zugrunde gehen, bei 1,5 mg 56 %, bei 2,0 mg 85 %. Kurvenmäßig dargestellt, zeigt sich ein linearer Anstieg der Mortalität bei gleichmäßig zunehmender Gabe. Im Gegensatz zu dem nach großen Gaben erfolgenden schnellen Tod kann hier von einer subakut letalen Vergiftung (subakutem Tod) gesprochen werden.

In Tabelle II sind die Versuche kurz wiedergegeben, die mit höheren Gaben als 2,5 mg/20 g Tier angestellt wurden. Es ergibt sich, daß bei steigender Gabe die Anzahl der akuten Todesfälle zunimmt. Schon bei 2,5 mg/20 g Tier (Tab. I.) war ein Tier innerhalb einer Stunde gestorben.

Tabelle II.

Bestimmung der letalen Dosis des Na-oxalats. Std.-Tode.

Datum	Zahl der Mäuse	mg/20g	L%ösg.	Stundentode	%	Statistisch
16.8.33	10	2,5	0,5	1	10%	3,1%
16.8.33	2	3,0	0,5	1	25%	14%
16.8.33	2	3,0	1,0			
16.8.u.4.9.33	10	3,5	0,5	2	14%	25%
3.9.33.	4	3,5	1,0			
21.8.—24.8.33	9	4,0	0,5	7	54%	62%
16.5.33	4	4,0	1,0			
15.2.33	11	4,5	0,5	10	91%	92%
25.8.—4.9.33	16	5,0	0,5	15	92%	98%
13.5.—16.533	8	5,0	1,0	7		

Bei 4,5 mg und darüber gehen die Tiere fast ohne Ausnahme in der ersten Stunde zugrunde; nur ein Tier bei 4,5 mg starb nach 90 Minuten und je ein Tier bei 5,0 mg nach 68 und 142 Minuten.

Die Gaben von 7,5 mg und 10 mg töteten in etwa 15 Minuten. Die Erscheinungen waren die obengeschilderten, nur mit dem Unterschied, daß die Tiere in einem Krampfanfall oder unmittelbar nach einem solchen starben.

Bei peroraler Darreichung des Natriumoxalats liegt die tödliche Gabe wesentlich höher. Es wird dies seinen Grund darin haben, daß ein Teil der Oxalationen im Magen-Darmkanal durch Calciumionen noch vor der Resorption gebunden wird,

[8]) Kochmann, M.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 152, S. 47, 1930.

[9]) Kärber, G.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 162, S. 184, 1931.

ein anderer Teil langsamer resorbiert und ein Teil vielleicht in der Leber festgehalten oder abgebaut wird. Aus diesen Gründen gehen die Tiere erst bei 15 mg/20 g Tier subakut nach etwa 12 Stunden zugrunde und sterben nach 30 mg innerhalb einer Stunde. Wenn auch diese Versuche, deren Einzelheiten sich aus Tabelle III ergeben, nicht sehr zahlreich sind, so sind sie doch vollständig eindeutig.

Tabelle III.

Letale Dosis des Na-oxalats bei peroraler Gabe.

mg Na-oxalat	Überlebensdauer
10	überlebt
10	„
10	„
15	12 Std. —
15	16 „ —
20	1 „ —
20	1 „ 30'
20	3 „ —
20	5 „ 40'
20	6 „ —
20	11 „ —
30	— 20'
30	— 25'
40	— 32'
40	1 Std. 20'

Es war ferner erforderlich, die Toxizität der später zur Verwendung kommenden Calciumverbindungen zu bestimmen. Da bei den Entgiftungsversuchen zunächst vermieden werden mußte, daß das Natriumoxalat und das Calciumsalz schon an der Injektionsstelle zusammentreffen, so wurde das Calciumsalz intraperitoneal injiziert, wobei auch eine schnelle Resorption zu erwarten war. Zur Verwendung gelangten Lösungen, die einer 0,5 %igen und 1 %igen Natriumoxalatlösung äquivalent sind. Von $CaCl_2 + 2\ H_2O$ ist dies eine 0,548 %ige bezw. 1,097 %ige Lösung. Die Ergebnisse lassen sich aus der Tabelle entnehmen.

Tabelle IV.

Bestimmung der letalen Dosis v. $CaCl_2 + 2\ H_2O$.

Zahl der Mäuse	mg/20 g	ccm/20g	%lösg.	Überlebende	Tote	Bemerkung
2	1,37	0,25	0,548	2	—	ohne Erscheinungen
2	2,74	0,50	„	2	—	„
2	4,11	0,75	„	2	—	Matt. Erhol. n. 10 Std.
2	5,48	1,00	„	—	2	6 Std.—16 Std. überl.
2	5,48	0,50	1,097	1	1	24 „ „
2	6,03	0,55	„	1	1	7½ Std. „
2	6,58	0,60	„	—	2	13 Std.—29 Std. „
2	7,13	0,65	„	—	2	16 „ „
2	7,68	0,70	„	—	2	5—36 Std. „
2	8,78	0,80	„	—	2	3—6 „ „
2	9,87	0,90	„	—	2	2—5 „ „

Die sichere tödliche Gabe liegt bei 0,60 ccm der einer 1%igen Natriumoxalatlösung äquivalenten $CaCl_2 + 2\ H_2O$-Lösung, also bei 6,58 mg/20 g Tier; die höher konzentrierte Lösung scheint, soweit man dies aus den Versuchen folgern kann, etwas weniger toxisch zu sein. Die Vergiftungserscheinungen setzen beim Calciumchlorid verhältnismäßig langsam ein, und der Tod erfolgt auch bei den hohen Gaben erst nach mehreren Stunden. Die Vergiftungserscheinungen beginnen allmählich mit einer gewissen Apathie und Bewegungsunlust. Die Tiere fühlen sich kühl an und sind zyanotisch; die sonst hellroten Augen sehen dunkelblaurot aus. Nach und nach treten taumelnder Gang und Lähmungserscheinungen der Gliedmaßen ein. Auf die Seite gelegt, vermögen sich die Tiere nicht mehr aufzurichten; die Atmung ist stark verlangsamt und tiefer als gewöhnlich. Schließlich sterben die Tiere in einem komatösen Zustand.

Da nach einigen Untersuchern Calciumchloriddarreichung eine Acidosis bedingt und diese unter Umständen die Entgiftung des Natriumoxalats irgendwie beeinflussen könnte, so verwendeten wir auch eine andere Calciumverbindung, bei deren Darreichung derartige Nebenerscheinungen nicht vorhanden sein konnten. Wir wählten das jetzt vielfach in der Therapie angewandte Calciumglukonat (Sandoz) und stellten zunächst die toxischen Gaben fest. Die Injektion geschah ebenfalls aus schon erörterten Gründen intraperitoneal. Die Konzentration der 3,18 %igen Lösung entsprach wieder einer 1 %igen Natriumoxalatlösung.

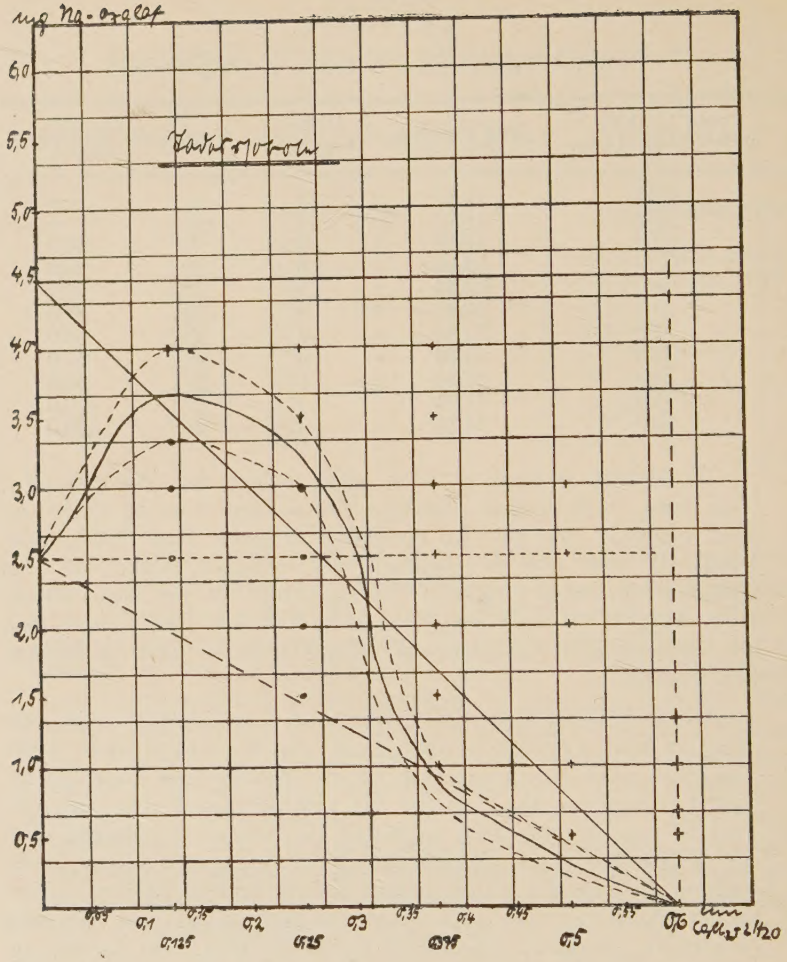
Tabelle V.

Bestimmung der letalen Dosis v. Ca-glukonat.

ccm Ca-gluk. v. 3,18 %ig. Lösg.	mg Ca-gluk.	Überlebende	Tote	% Mortalität
0,40	12,72	13	—	—
0,50	15,90	11	—	—
0,60	19,08	9	1	10,0
0,70	22,06	8	2	20,0
0,80	25,44	7	2	22,2
0,90	28,62	5	3	37,5
1,00	31,80	4	4	50,0
1,16	34,98	3	4	57,0
1,20	38,16	1	5	83,3
1,30	41,94	—	7	100,0
1,40	44,12	—	0	100,0

Todesfälle ereigneten sich zwar schon bei 0,6 ccm/20 g Tier einer 3,18 % igen Lösung, die sichere tödliche Gabe ist aber offenbar erst mit 1,3 ccm/20 g erreicht. Das Calciumglukonat ist also, wie zu erwarten war, weniger toxisch als das Calciumchlorid bei gleichem Calciumgehalt, da die Dosis letalis etwa doppelt so hoch liegt wie beim Calciumchlorid, was sich bei den Entgiftungsversuchen möglicherweise günstig auswirken konnte.

Nach Feststellung der tödlichen Gaben konnten wir nunmehr zu den Versuchen übergehen, die die Möglichkeit einer Entgiftung des Natriumoxalats durch Calcium zum Ziele hatten. Dabei injizierten wir zunächst die tödliche Gabe des Natriumoxalats von 2,5 mg/20 g subkutan, die einen subakuten Tod zur Folge hat, und gleichzeitig die Calciumverbindung intraperitoneal. Um alle quantitativen Möglichkeiten zu erschöpfen, beschränkten wir uns aber nicht auf eine Gabe von Gift und Gegengift, sondern veränderten beide Partner. Am besten geschieht dies unter Benutzung des L o e w e 'schen Schemas, das als bekannt vorausgesetzt werden darf. Auf der Abszisse des zweiachsigen Koordinatensystems sind die Gaben des Calciumchlorids abgetragen, auf der Ordinate die des oxalsauren Natriums. Die Verbindungslinie der tödlichen Gabe beider Partner ist die additive Linie. Auf ihr liegen alle Gaben, bei denen tödlicher Ausgang zu erwarten ist, wenn sich die toxischen Eigenschaften beider Substanzen addieren würden. Jeder Punkt des ganzen Mischfeldes bedeutet eine bestimmte Gabe beider Partner. Die tatsächlich verwendeten Kombinationen sind durch Zeichen gegeben, die gleichzeitig den Erfolg anzeigen; 0 bedeutet Überleben / + den Tod der Tiere. Die Verbindung der Punkte gleicher Wirkungen werden Isobolen genannt. Die „To-



desisobole" wird wohl am ehesten die Verbindungslinie der Punkte sein, die in der Mitte zwischen den tödlichen Gaben und den Gaben liegt, bei denen die Tiere mit dem Leben davon kommen. Auf diese Weise ist sicher auch die Streuungsbreite hinreichend berücksichtigt. Die kurvenmäßige Darstellung zeigt mit einem Blick, daß es gelingt, durch verhältnismäßig geringe Gaben von Calciumchlorid die subakut tödlichen Gaben des Natriumoxalats zu entgiften, und selbst nach Gaben von 3,5 mg Natriumoxalat / 20 g können die Tiere gerettet werden. Es ist also ein absoluter Antagonismus im Anfangsteil der Kurve vorhanden. Im weiteren Verlauf nähert sich die Todesisobole der

additiven Linie und verläuft schließlich dieser fast gleich, sobald die Calciumgaben 0,3 ccm der 1,097 % igen Lösung = 3,291 mg/20 g überschreiten (halbe tödliche Gabe des Calciumchlorids).

Die günstigste Wirkung wird durch 0,125 ccm der Calciumlösung = 0,137 mg/20 g erreicht, da hier sogar 3,5 mg/20 g Natriumoxalat vertragen werden. Eine Entgiftung der tödlichen Calciumgabe durch kleinere oder größere Gaben des Oxalats bei der geschilderten Versuchsanordnung ist jedoch nicht möglich. Diese Tatsache ist nach unserer Auffassung außerordentlich wichtig, da sie geeignet ist, ein Licht auf den Entgiftungsmechanismus zu werfen, worauf wir noch zurückkommen werden.

Tabelle VI.

Entgiftungsversuche zur Festlegung der Todesisobole.

\+ = Tod der Tiere ○ = Überleben der Tiere

$CaCl_2+2H_2O$ in 1,097 % iger Lösg.

mg Na-ox.	0,125 ccm $CaCl_2+2H_2O$	0,25 ccm $CaCl_2+2H_2O$	0,375 ccm $CaCl_2+2H_2O$	0,50 ccm $CaCl_2+2H_2O$	0,60 ccm $CaCl_2+2H_2O$	mg Na-oxalat
0,5				+		0,5
1,0			+ ○	+	+	1,0
1,5		○ ○	+ + ○			1,5
2,0		○ ○	+ + ○	+ + + ○	+ +	2,0
2,5	○ ○	○ ○ +	+ ○	+ + ○		2,5
3,0	○ ○ ○	○ ○	+ ○	+ +	+ +	3,0
3,5	○ ○	+ +	+ ○			3,5
4,0	+	+	+		+ +	4,0
5,0					+ +	5,0

Ganz andere Ergebnisse aber werden beobachtet, sobald es sich um den Versuch handelt, die akut tödliche Gabe des Natriumoxalats zu entgiften. Dies ist in keinem Falle möglich; im Gegenteil: Die Tiere sterben bei gleichzeitiger Darreichung von Calciumchlorid schon nach kleineren Gaben des oxalsauren Natriums. Graphisch läßt sich dies aus der Kurve ebenfalls entnehmen, in der die zweite additive Linie zwischen 4,5 mg Natriumoxalat und 0,6 ccm Calciumchlorid liegt. Man erkennt ganz deutlich, daß die Todesisobole sich zwar anfänglich über die additive Linie erhebt, aber es liegt hier doch nur ein geringfügiger relativer Antagonismus vor, während bei größeren Gaben des Calciumchlorids sogar eine Potenzierung der Wirkung vorhanden ist.

Eine Entgiftungswirkung ist aber immerhin doch auch hier festzustellen, insofern nämlich, als der Eintritt des Todes bei manchen Gaben deutlich verzögert wird; es kommt zu einer gewissen zeitlichen Hemmung, die aber nicht sehr erheblich ist. Auf den Tabellen VII — VIII ist die Überlebungsdauer mit vermerkt.

Tabelle VII.

Entgiftungsversuche zur Bestimmung der Überlebensdauer bei in verschiedenen Zeitabständen erfolgenden Injektionen.

($CaCl_2 + 2\ H_2O$ in 1,097 % iger Lösung.)

I. mg Na-ox.	II. ccm $CaCl_2+2H_2O$	Ueberlebensdauer	I. mg Na-ox.	II. ccm $CaCl_2+2H_2O$	Ueberlebensdauer
A. Inj. I. u. II. gleichzeitig			B. Inj. I. ½ Std. n. Inj. II.		
4,5	0,15	— 8'	4,5	0,15	— 17'
4,5	0,15	1Std.10'	4,5	0,15	— 30'
4,5	0,30	1 „ 25'	4,5	0,30	— 19'
4,5	0,30	1 „ 45'	4,5	0,30	— 33'
4,5	0,45	2 „ —	4,5	0,30	3Std.—
4,5	0,45	2 „ —	4,5	0,30	9 „ —
4,5	0,50	1 „ —	4,5	0,45	2 „ —
4,5	0,50	2 „ —	4,5	0,45	3 „ 45'
4,5	0,60	— 50'	4,5	0,60	1 „ 34'
4,5	0,60	3 „ —	4,5	0,60	1 „ 38'
4,5	0,70	1 „ —	4,5	0,70	1 „ —
4,5	0,70	2 „ —	4,5	0,70	1 „ 40'
4,5	0,70	2 „ —	4,5	0,80	1 „ 10'
4,5	0,80	2 „ —	4,5	0,80	1 „ 40'
4,5	0,80	3 „ —	4,5	0,90	1 „ 30'
4,5	0,80	5 „ 30'	4,5	1,00	— 45'
4,5	0,90	1 „ 30'			
4,5	0,90	1 „ 30'			
4,5	1,00	— 40'			
C. Inj. I. 1 Std. nach Inj. II.			D. Inj. I. 3 Std. nach Inj. II.		
4,5	0,15	— 18'	4,5	0,30	— 13'
4,5	0,15	— 35'	4,5	0,30	— 14'
4,5	0,30	— 28'	4,5	0,45	— 20'
4,5	0,30	— 31'	4,5	0,45	— 25'
4,5	0,45	1Std.24'	4,5	0,60	— 30'
4,5	0,45	2 „ —	4,5	0,60	— 45'
4,5	0,60	1 „ 18'	4,5	0,70	— 35'
4,5	0,60	1 „ 18'	4,5	0,70	— 45'
4,5	0,70	— 30'	4,5	0,90	— 30'
4,5	0,80	— 40'			
4,5	0,90	— 40'			

Tabelle VIII.

Entgiftungsversuche bei fast gleichzeitiger Injektion von Na-oxalat und Ca-gluk., letzteres in 3,18 % iger Lösung.

ccm Ca-gluk.	4,5mg Na-ox.	5,0mg Na-ox.	5,5mg Na-ox.	6,0mg Na-ox
0,15	— 10'			
0,15	— 11'			
0,20	— 12'			
0,20	— 18'			
0,30	— 17'	— 13'		
0,30	— 27'	— 15'		
0,30	— 30'			
0,40	— 18'	5Std.20'		— 27
0,40	3Std.—			2Std.—
0,40	6 „ —			
0,50	3 „ —		— 14'	
0,50	7 „ —		3Std.—	
0,60	3 „ 9'	2 „ —	4 „ —	1 „ 15'
0,60	4 „ —			
0,60	5 „ —			
0,70	3 „ 18'			
0,70	— 30'			
0,80	— 30'	3 „ 22'	1 „ 30'	
0,80	11Std.			
0,90	— 54'			
0,90	1Std.—			
1,00	3 „ 45'			
1,00	4 „ —			
1,10	5 „ 45'			
1,20	1 „ 45'			
1,20	2 „ 10'			
1,20	4 „ —			
1,30	1 „ 45'			
1,30	20„ —			
1,40	4 „ —			
1,40	6 „ 47'			

Bei der gleichzeitigen Darreichung des Giftes und Gegengiftes liegt die Möglichkeit vor, daß die Resorption des Oxalates schneller vor sich geht als die des Calciums, trotz intraperitonealer Injektion des letzteren. Unter Umständen konnte also die Calciumanreicherung des Blutes und der Körperflüssigkeiten, aber auch der Zellen noch nicht genügend groß sein, wenn das Oxalat seine Giftwirkungen bereits zu entfalten beginnt. Von dieser Überlegung ausgehend setzten wir mehrere Versuchsreihen an, in denen die Einverleibung des Calciumchlorids eine halbe Stunde, 1 Std. und 3 Std. vor der Injektion des oxalsauren Natriums vorgenommen wurde, wie aus obigen Tabellen hervorgeht. Aus denselben ist zu ersehen, daß es auch auf diesem Wege nicht gelingt, die akute tödliche Vergiftung aufzuheben. Es läßt sich

bestenfalls eine Verzögerung des Auftretens der toxischen Erscheinungen und eine Verlängerung der Lebensdauer erzielen, jedoch nicht in höherem Grade als bei gleichzeitiger Darreichung.

Am günstigsten gestalten sich noch die Verhältnisse, wenn Calciumchlorid ½ bis 1 Std. vor der Oxalatdarreichung in einer Menge injiziert wird, die der halben tödlichen Gabe entspricht. Wird die Injektion des Calciumchlorids 3 Std. vor der des Oxalats vorgenommen, so ist auch zeitlich keine Hemmung möglich, eher sogar eine Beschleunigung des tödlichen Ausgangs.

Das Vergiftungsbild wird bei allen aufgeführten Versuchen durch das Calcium in mancher Richtung verändert. Je größer die Calciumgabe ist, desto mehr treten die toxischen Erscheinungen der Calciumionen (Paresen) in den Vordergrund und um so stärker werden die durch das Oxalation bedingten Krampferscheinungen zurückgedrängt. Man kann infolgedessen mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß unter den eben beschriebenen Versuchsbedingungen überhaupt gar keine chemische Bindung zu Calciumoxalat eintritt, sondern jede der beiden Substanzen bis zu einem gewissen Grade ihre Sonderwirkung entfaltet. Auch diese Beobachtung könnte für den Mechanismus der Entgiftung von Bedeutung sein.

Die Versuche, die schnell tödliche Gabe des Oxalats durch Calciumglukonat zu entgiften, hatten keinen besseren Erfolg wie die mit dem Chlorid. Es gelang wohl, den Eintritt des Todes zu verzögern, aber eine Rettung der Tiere war unmöglich. Die Einzelheiten sind aus der beigefügten Tabelle VIII zu entnehmen, und die Protokollbeispiele zeigen, daß die Krampf-

Protokollbeispiele.

105. Maus 21,5g

10^{33} 0,40 Ca-gluck. /20g
= 0,222 ccm d. 3,18% Lösg.
10^{38} 4,5mg Na-ox./20g
= 0,48 ccm d. 1% Lösg.
10^{45} Krampfhafte Atmung
Zittern
10^{55} Dyspnoe; klon. Krämpfe
11^{05} Tod im Krampfanfall

106. Maus 20,0 g

10^{34} 0,40 Ca-gluck./20 g
= 0,40 ccm d. 3,18% Lösg.
10^{39} 4,5 mg Na-ox./20 g
=0,45 ccm d. 1% Lösg.
10^{55} Dyspnoe, Zittern, Krämpfe
11^{30} matt, schlaff, Zyanose, Tremor.
15^{00} Komatöser Zustand
16^{30} Tod im Komma

107. Maus 22,0 g

10^{35} 0,60 Ca-gluk./20 g
=0,66 ccm^3 d. 3,18% Lösg.
10^{40} 4,5 mg Na-ox./20 g
= 0,495 ccm^3 d. 1% Lösg.
11^{00} matt u. schlaff, keine Erregbarkeit, kein Tremor.
14^{45} Komatöser Zustand, Zyanose
15^{25} Tod im Koma

108. Maus 19,5 g

16^{02} 0,80 ccm. Ca-gluck./20 g
=0,78 ccm d. 3,18 %ig. Lösg.
16^{05} 4,5 mg Na-ox./20 g
0,44 ccm d. 1%ig. Lösg.
16^{30} matt schlaff, sonst o. B.
18^{00} Zyanotisch, Hinterbeine paret.
20^{00} status idem
Gegen 3 - 4 Uhr morgens Tod

erscheinungen der Oxalatvergiftung, die bei gleichzeitiger Darreichung kleiner Calciumglukonatgaben vorhanden sind, bei großen Calciumglukonatgaben durch die lähmende Wirkung des Calciums abgelöst werden. Dies war natürlich am ehesten zu beobachten, wenn die Tiere mehrere Stunden überlebten.

Eine weitere Versuchsreihe sollte die Frage klären, ob eine subkutan angelegtes „Calciumdepot" imstande sei, die im Blut kreisenden Oxalationen abzufangen. Zu diesem Zweck wurde den Tieren Natriumoxalat intraperitoneal und Calciumglukonat subkutan eingespritzt.

Tabelle IX.

Entgiftungsversuche: Na-ox. intraperitonal Ca-gluk. in 3,18 % iger Lösung als subakutanes Depot.

I. mg Na-ox.	II. ccm Ca-gluk.	Ueber-lebensdauer
A. Inj. I und II gleichzeitig.		
4,5	0,50	— 30'
4,5	0,60	— 11'
4,5	0,60	— 13'
4,5	0,60	— 18'
4,5	0,60	— 36'
4,5	0,60	1Std.—
B. Inj. I ¼ Std. nach Inj. II		
4,5	0,60	— 18'
4,5	0,60	— 24'

Wie Tabelle IX zeigt, war eine entgiftende Wirkung auch unter diesen Umständen nicht zu erreichen. Eher war eine Beschleunigung des tödlichen Ausgangs zu beobachten. Es ergibt sich also, daß das Oxalation wahrscheinlich sich in den Zellen bereits verankert, bevor es von dem Calciumdepot abgefangen wird, obwohl man annehmen könnte, daß die Bedingungen für die Bindung zu Calciumoxalat günstig waren.

Wäre eine solche Bindung im Depot eingetreten, so hätten Giftwirkungen nicht zustande kommen können. Das ergibt sich einmal daraus, daß die Injektionen von frisch in vitro gefälltem Calciumoxalat vollkommen wirkungslos waren.

Tabelle X.

A)
Injektion beider Lösungen subkutan in die Rückengegend.

Maus Nr.	3 ccm Ca-Gluk. 6,36% ig	mg Na-ox.	Ergebnis
160	0,30	4,5	überlebt
161	0,30	4,5	Krämpfe, tot.

B)
Injektion beider Lösungen intraperitoneal.

Maus Nr.	ccm Ca-gluck. 6,36 % ig	mg Na-ox.	Ergebnis
162	0,30	4,5	überlebt
163	0,30	4,5	überlebt

60. Maus 16,5 g

4,5 mg (Na-Ox) = 0,45 ccm d. 1 % ig. Lösg. +
0,45 ccm d. 1,097 % ig. $CaCl_2$+2 H_2O-Lösg.,
beides in vitro gemischt,
5. 10. 10,35 Uhr 0,74 ccm = 0,90 ccm/20 g d. milchig. Suspens.
subkutan.
18,00 Uhr gesund und lebhaft.
6. 10. 18,00 Uhr gesund und lebhaft.

61. Maus 17,5 g

4,5 mg Na-Ox = 0,45 ccm d. 1 % ig. Lösg./ +
0,45 ccm d. 1,097 % ig. $CaCl_2$+2 H_2O-Lösg.,
beides in vitro gemischt.
5. 10. 10,37 Uhr 0,787 ccm = 0,90 ccm/20 g d. milchig. Suspens.
intraperitoneal,
18,00 Uhr gesund und lebhaft.
6. 10. 18,00 Uhr gesund und lebhaft.

Dann zeigt sich auch, daß bei subkutaner Injektion von Natriumoxalat und Calciumglukonat an gleicher Stelle, besonders aber intraperitonealer Einverleibung beider Substanzen die Tiere größtenteils gerettet werden konnten. Offenbar sind die Bedingungen für die chemische Umsetzung zu Calciumoxalat bei gleichzeitiger intraperitonealer Einverleibung noch günstiger als bei subkutaner Injektion; denn im letzteren Fall starb ein Tier hier unter den Erscheinungen der Oxalatvergiftung in weniger als einer halben Stunde.

Obwohl die Zahl dieser Versuche gering ist, so halten wir die Ergebnisse für beweisend. Infolgedessen könnte man annehmen, daß auch beim Menschen, bei dem fast ausschließlich die Oxalsäurevergiftung durch perorale Aufnahme zustande kommt, die Möglichkeit besteht, das Oxalation im Magen-Darmkanal, also vor der Resorption, unwirksam zu machen. Um diese Verhältnsise im Tierversuch nachzuahmen, wurde den Tieren Natriumoxalat in tödlicher Gabe mittels Schlundsonde beigebracht und ebenso das Calciumglukonat und -chlorid. Die Gaben des Natriumoxalats

schwankten zwischen 15 und 40 mg/20 g. 15 mg/20 g (s. Tabelle Nr. XI) bedingen eine subakute tödliche Vergiftung, 30 — 40 mg fast immer einen „Stundentod". Auch die Zeitabstände zwischen Einverleibung des Natriumoxalats und des Calciumsalzes wurden verschieden gewählt; sie schwankten zwischen einigen Minuten und mehreren Stunden.

Tabelle XI.

A) Natriumoxalat peroral, Calciumglukonat subkutan.

mg Na-Ox.	ccm Ca-Gluk. d. 3,18%ig. Lösg.	Ueberlebensdauer
20	0,60	— 27'
20	0,60	— 33'
20	0,60	— 39'

B) Natriumoxalat peroral, Calciumglukonat intraperitoneal.

20	0,60	— 34'
20	0,60	— 36'
20	0,60	— 38'
20	0,60	— 50'
40	0,60	— 24'
40	0,60	— 27'

C) Natriumoxalat und Calciumsalz peroral.

(10 mg Na-ox äquivalent 10,97 mg $CaCl_2 + 2\,H_2O$ und äquivalent 31,80 mg Ca-gluk.)

Maus-Nr.	I mg Na-ox.	II mg Ca-gluk.	Zeitdifferenz zwisch. I u II	Sympt vor Inj. II	Ergebnis
188 a	15	38,16	2Std.—	—	überlebt
196	15	47,90	5 „ 30'	Muskelschwirr. u. Spasmen	überlebt
187	20	38,16	— 15'	—	„
190	20	31,80	— 45'	—	„
189	20	31,80	1Std.15'	—	„
197	20	63,60	5 „ 29'	Muskelschwirr. Spasmen	tot n. — 8'
195 a	30	25,44	— 03'	—	„ „ 4 Std.—
195	30	25,44	— 15'	leichte klon. Krämpfe	„ „ 2 „ 30'
191	40	63,60	— 19'	Klonisch. Krämpfe	„ „ — 06'
192	40	63,60	— 19'	„ „	„ „ — „
			mg Ca-chlor.		
200 a	30	43,88	— 15'	Muskelschwirr. klon. Krämpfe	„ „ — 04'
200 b	40	43,88	— 04'	—	überlebt

Es ergibt sich, daß die Tiere nur zum Teil überlebten, da lediglich die Gaben von 15 und 20 mg durch Calciumglukonat zu entgiften waren, während die größeren Gaben selbst bei fast gleichzeitiger Einverleibung nicht wirkungslos gemacht werden konnten. Ob Calciumchlorid, das sicher in höherem Maße ionisiert ist als das Glukonat, besser wirkt, muß unentschieden bleiben, da die Zahl der Versuche einen sicheren Schluß nicht zuläßt. Immerhin ist die Möglichkeit vorhanden. Es sei hervorgehoben, daß bei der Sektion der Tiere im Magen ein weißer als Calciumoxalat anzusprechender Niederschlag gefunden wurde.

Wird aber bei peroraler Einverleibung des Natriumoxalats das Calciumglukonat subkutan oder, um eine schnelle Resorption zu erreichen, intraperitoneal einverleibt, so bleibt hier der Erfolg bei der akuten tödlichen Vergiftung aus. Es gelingt also scheinbar nicht, das Oxalation, das vom Magen-Darmkanal zur Resorption gelangt, durch das im Blut kreisende Calcium abzufangen und unschädlich zu machen. Im Gegenteil scheint eher eine Beschleunigung der tödlichen Vergiftung vorhanden zu sein. Vielleicht gelingt die Entgiftung nicht, weil ein Zusammentreffen des Oxalats mit dem Calcium zeitlich nicht möglich ist oder wenigstens nicht erzielt werden konnte.

Die Ergebnisse unserer Versuche an der weißen Maus stehen also bis zu einem gewissen Grade im Widerspruch zu denen von Januschke am Frosch und besonders zu denen von Starkenstein am Kaninchen. Letzterer gibt an, daß es ihm sogar gelingt, auf der Höhe der Vergiftung die Tiere durch Calciuminjektionen zu retten. In der Arbeit von Starkenstein finden sich keine genauen Versuchsprotokolle über die Entgiftung des Oxalats, wohl aber der anderen Calcium fällenden Substanzen. An der Hand dieser Unterlagen haben wir die Versuche wiederholt und haben kaum einen Erfolg erzielen können. Nur in einem Falle konnte bei dem Tier für kurze Zeit eine Besserung erzielt werden.

Versuchsprotokolle.

1. Kaninchen: 3000 g.

$11^{05} - 11^{17}$	langsame intravenöse Injektion von 19 ccm der $\frac{n}{5}$ Na-ox.-Lösg. — Steigerung der Atemfrequenz, Muskelschwirren, klon. Krämpfe, Dyspnoe.
11^{18}	Erlöschen des Kornealreflexes. — Tod.

2. Kaninchen:	3300 g.
11^{20}	10,45 ccm der $\frac{n}{5}$ $CaCl_2 + 2\ H_2O$-Lösg. intravenös. — Außer Freßunlust keinerlei Erscheinungen.
3. Kaninchen:	2750 g.
11^{45}	17,5 ccm $\frac{n}{5}$ $CaCl_2 + 2\ H_2O$-Lösg. subkutan an zwei Stellen des Rückens.
$12^{00} — 12^{15}$	17,5 ccm d. $\frac{n}{5}$ Na-ox.-Lösg. intravenös. Muskelschwirren, klon. Krämpfe, Dyspnoe. Erlöschen des Hornhautreflexes.
12^{17}	Tod.
4. Kaninchen:	2950 g.
16^{15}	9,5 ccm $\frac{n}{5}$ $CaCl_2 + 2\ H_2O$-Lösg. intravenös.
16^{30}	Langsame intravenöse Injektion der gleichen Menge d. $\frac{n}{5}$ Na-ox.-Lösg.
16^{21}	Klonische Krämpfe.
16^{22}	Klonische Krämpfe, Seitenlage.
$16^{25} — 16^{50}$	Setzt sich auf, Hinterbeine weit nach hinten gestreckt. Kopf auf dem Boden liegend. Keine Seitenlage; Aufrichten, matt. Schließlich scheinbar erholt. Atmung beschleunigt.
17^{10}	Plötzlich klonische Krämpfe und Atemnot. Erlöschen des Hornhautreflexes.
17^{11}	Tod.
5. Kaninchen:	2650 g.
10^{30}	8,4 ccm $CaCl_2 + 2\ H_2O$ d. $\frac{n}{5}$-Lösg. intravenös.
10^{35}	Die gleiche Menge des oxalsauren Natriums intravenös.
$10^{40} — 10^{43}$	Seitenlage, beschleunigte Atmung, Muskelschwirren, Übererregbarkeit. Krämpfe angedeutet.
10^{44}	8,4 ccm der Calciumchloridlösung intravenös.
10^{45}	Seitenlage, Atemnot.
10^{49}	Abgang von Kot und Urin.
10^{50}	Kornealreflex erloschen. — Tod.

Als unsere Versuche schon abgeschlossen waren, erschien eine Arbeit aus dem Institut Starkenstein's von Hermann,[10]) der die früheren Versuche nur in geringem Ausmaß bestätigen könnte und im wesentlichen zu denselben Ergebnissen kam wie wir; denn nur in wenigen Fällen gelang es ihm, die Entgiftung herbeizuführen. Er kommt sogar zu dem von Starkenstein gänzlich abweichenden Ergebnis: „Daß die Oxalatvergiftung nicht unbedingt auf einem Oxalat/Calcium-Antagonismus beruhen müsse, sondern durch eine positiv inotrope Wirkung des Calciums bedingt sein könnte." Diese Ansicht schien uns aber so unwahrscheinlich, daß wir unsere Entgiftungsversuche am Kaninchen wieder aufnahmen. M. von Cyon[11]) berichtet über eine gelungene Entgiftung des Natriumoxalats durch Calciumchlorid, wenn er das erstere intraperitoneal, das letztere intravenös verabreicht. Leider sind keine genauen Dosierungen ebenso wenig das Gewicht des Tieres angegeben; er spricht nur von einer Calciumchlorid-Lösung, beim Oxalat dürfte es sich wohl um 10 ccm der konzentrierten Natriumoxalat-Lösung von 3,0 % — 3,2 % handeln, die wir auch für unsere Versuche benutzten. Dann wurde zunächst die tödliche Dosis festgestellt und die Entgiftung so vorgenommen, daß unmittelbar nach der intraperitonealen Injektion d. Oxalats eine 2,66 %ige Calciumchloridlösung (= 3,52 % $CaCl_2 + 2\,H_2O$) intravenös injiziert wurde und nach etwa 5 Minuten eine neue Calciumchloridinjektion vorgenommen wurde. Die Einzelheiten sind aus den Protokollen ersichtlich.

Entgiftung des oxalsauren Natriums durch Calciumchlorid am Kaninchen.

A. Bestimmung der dosis letalis bei intraperitonealer Injektion von Na-ox.

a) Kaninchen Nr. 2 1900 g 18. 10. 34.

11^{50}	50 mg/kg = 95 mg/Tier = 3,55 ccm d. 2,66 % ig. Lösg. von Na-ox.
16^{00}	o. B.
19. 10. 34	1920 g
21. 10. 34	1890 g
26. 10. 34	1980 g

[10]) Hermann, S.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 176, S. 1591, 1934.

[11]) von Cyon, M.: Arch. f. Anat. u. Phys. 1866 S. 196.

b) Kaninchen Nr. 1 2000 g 18. 10. 34.

17^{10} 100 mg/kg = 200 mg/Tier = 7,42 ccm d. 2,66 % ig. Lösung.
17^{13} Zittern des ganzen Körpers, bes. an den Löffeln sichtbar.
17^{20} starkes Zittern, frequente Atmung, Flanken eingezogen.
18^{30} o. B.

19. 10. 34 2000 g
21. 10. 34 1900 g
26. 10. 34 1680 g

c) Kaninchen Nr. 3 1600 g 19. 10. 34.

11^{55} 150 mg/kg = 240 mg/Tier = 8,96 ccm d. 2,66 % ig. Lösung.
12^{05} Zittern des ganzen Körpers.
13^{00} o. B.

20. 10. 34 1550 g
22. 10. 34 1500 g
26. 10. 34 1600 g

d) Kaninchen Nr. 4 1950 g 19. 10. 34.

16^{50} 200 mg/kg = 390 mg/Tier = 13,0 ccm d. 3 % ig. Lösung.
16^{55} angestrengte Atmung; erregt; Andeutung von Krämpfen.
17^{05} Krämpfe; passive Seitenlage. Aufrichten. o. B.

20. 10. 34 1920 g
22. 10. 34 1750 g
26. 10. 34 1860 g

e) Kaninchen Nr. 9 2300 g 29. 10. 34.

11^{33} 250 mg/kg = 575 mg/Tier = 19 ccm d. 3 % ig. Lösung.
11^{38} Schlaff auf dem Tisch. Mydriasis.
11^{40} Passive Seitenlage.
11^{42} Tonisch-klonische Krämpfe.
11^{44} Atemstillstand. Tod.

f) Kaninchen Nr. 5 1780 g 21. 10. 34.

12^{07} 250 mg/kg = 445 mg/Tier = 15 ccm d. 3 % ig. Lösung.
12^{13} Klonisch-tonische Krämpfe.
12^{15} Atemstillstand. Tod.

B. Entgiftung des oxalsauren Natriums durch Calciumchlorid.

a) Kaninchen Nr. 8 1600 g 21. 10. 34.

12^{32} 250 mg/kg = 400 mg/Tier = 13,3 ccm d. 3 % ig. Lösung intraperitoneal.
12^{33} 5 ccm $CaCl_2$ (ohne H_2O) d. 2,66 % ig. Lösung intravenös in die Ohrvene.
12^{43} geringe Unruhe.
5 ccm $CaCl_2$ intravenös.
12^{55} außer Mattigkeit keine Erscheinungen.
22. 10. 34 1600 g
26. 10. 34 1600 g

b) Kaninchen Nr. 10 2310 g 29. 10. 34.

11^{48} 250 mg/kg = 577 mg/Tier = 19 ccm d. 3 % ig. Lösung intraperitoneal.
11^{49} 5 ccm $CaCl_2$ d. 2,66 % ig. Lösung in die Ohrvene. Mydriasis.
11^{52} 5 ccm $CaCl_2$ d. 2,66 % ig. Lösung in die Ohrvene.
12^{07} 2,75 ccm $CaCl_2$ d. 2,66 % ig. Lösg. in die Ohrvene. keine Seitenlage.
12^{16} Guter Muskeltonus; keine passive Seitenlage, doch nimmt das Tier eine Ruhelage ein, die willkürlich gewählt wird, richtet sich aber zeitweise vollkommen auf.
12^{30} status idem.
12^{40}—15^{00} o.B.
31. 10. 34 2280 g

c) Kaninchen Nr. 12 1610 g 24. 10. 34.

11^{07} 250 mg/kg = 403 mg/Tier = 13,5 ccm d. 3 % ig. Lösung intraperitoneal.
5 ccm $CaCl_2$ d. 2,66 % ig. Lösung in die Ohrvene.
11^{10} 5 ccm $CaCl_2$ intravenös.
keine Erscheinungen.
26. 10. 34 1630 g.

Es geht aus den Protokollen hervor, daß eine Entgiftung vollkommen gelingt; denn keines der mit $CaCl_2$ behandelten Tiere starb nach der Dosis letalis von 250 mg/kg. Dabei waren die Krankheitserscheinungen gering; nur anfangs blieben die Tiere auf ihrem Platz ziemlich unbeweglich sitzen, überwanden jedoch diese Mattigkeit sehr schnell, nahmen in den nächsten Tagen noch etwas am Körpergewicht ab, holten den Verlust aber am 4. und 5. Tage wieder ein, und blieben, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen, wochenlang am Leben. Krämpfe traten weder im Anfang noch im weiteren Verlauf auf.

Erörterung.

Aus allen angeführten Versuchen ergibt sich, daß eine Entgiftung des Oxalations durch Calciumionen möglich ist. Unter den beschriebenen Bedingungen ließ sich an der Maus die subakut zum Tode führende Vergiftung, beim Kaninchen auch die ganz akute Vergiftung aufheben. Die Frage, wie sich dieser Entgiftungsvorgang erklären läßt, ist nicht ganz leicht zu beantworten. Nach unserer Auffassung kommen zwei Möglichkeiten in Frage.

Bei Betrachtung der Kaninchenversuche liegt es doch wohl am nächsten, die Bindung des Oxalats durch das Calciumion als wahrscheinlich anzunehmen. Ein Ersatz des Gewebskalks ist bei der Schnelligkeit des Vergiftungs- und Entgiftungsvorganges kaum möglich. Die Ansicht, daß die Calciumionen durch ihre positiv-inotrope Wirkung die Oxalatvergiftung aufheben könnten, möchten wir vor der Hand überhaupt nicht erörtern, da eindeutige ausführliche Versuche nicht vorliegen, aus denen z. B. hervorgeht, daß andere Substanzen mit positiver inotroper Herzwirkung den gleichen Einfluß wie Calciumsalze ausüben. Von Januschke wird jedenfalls hervorgehoben, daß es nicht gelingt, das oxalatvergiftete Froschherz durch Bariumchlorid wieder zum Schlagen zu bringen; während Hermann über ein gutes Ergebnis berichtet.

Die Frage, ob das Calciumion etwa als Fernadstringens gewirkt habe, möchten wir auch kaum bejahen. Die Dichtung der Zelloberflächen und die dadurch bedingte Verminderung der Permeabilität hätte dann in allen Versuchen und vielleicht gerade bei den Versuchen an der weißen Maus, die die hohen Oxalat- und Calciumgaben erhalten hat, am ersten in Erscheinung treten müssen.

Wir haben uns folgende Vorstellungen von dem Mechanismus der Entgiftung gemacht.

Nach dem ganzen Ablauf und den beobachteten Erscheinungen sind wir der Ansicht, daß in dem gelungenen Entgiftungsversuch am Kaninchen ein echter Antagonismus vorliegt, daß also eine chemische Bindung zu Calciumoxalat vor-

handen ist. Besonders muß darauf hingewiesen werden, daß die erfolgreichen Kaninchenversuche in keinem Falle zu einer sekundären Schädigung durch Calciumoxalat führten.

Wenn nun eine solche Entgiftung der weißen Maus bei den innerhalb einer Stunde zum Tode führenden Oxalatvergiftungen nicht möglich ist, so muß man den negativen Ausfall des Versuches wohl darauf zurückführen, daß bei den gewählten Bedingungen das Zusammentreffen des Oxalats und des Kalks in bindungsfähiger ionaler Form nicht gegeben war, sei es, daß das Oxalation sich schon an den Zellen verankert hatte, sei es, daß das Calciumion in eine inaktive Form übergeführt worden ist. Dabei kann vollständig unentschieden bleiben, welche Fraktion des Kalks im Blut und in den Geweben eine Wirkung ausüben kann. Für letztere Ansicht könnte auch die Tatsache sprechen, daß es nicht gelingt, die Calciumchloridvergiftung umgekehrt durch Oxalat aufzuheben.

Aus den Versuchen an der weißen Maus geht aber auch hervor, daß die subakut tödliche Vergiftung durch Calcium beseitigt werden kann. Wir möchten die Entgiftung in diesem Falle dadurch erklären, daß die Oxalsäure sich zunächst in den Zellen chemisch oder physikalisch verankert und dort den Zellkalk allmählich in Beschag nimmt, daß aber die Zellen den zugeführten Kalk innerhalb der 24 — 36 Std., in denen die Vergiftung zum Tode führen würde, wiederum zum Ersatz des zu Verlust gegangenen Kalks in die Zellen einzubauen vermögen. Mit anderen Worten, wenn der Zelle genügend Zeit gelassen wird, so kann sie den zur Verfügung stehenden Kalk für sich gebrauchen. Wir betrachten also diese Entgiftung bei subakut tödlicher Gabe als eine Substitutionstherapie.

Damit kommen wir zu Anschauungen, die vom praktischen Standpunkt aus von Wert sein könnten. Es würde bei der Therapie der Oxalatvergiftung auch des Menschen durch Calcium einmal eine antagonistische Therapie und dann eine Substitutionstherapie eine Rolle spielen. Bei der Behandlung einer Oxalatvergiftung des Menschen, die ja doch für gewöhnlich per os erfolgt, müßte man also auf Grund dieser Versuche und Anschauungen das Gift durch Magenspülung zu entfernen und durch Eingabe von Calciumsalzen oder Spülung mit diesen die Reste des Giftes chemisch zu binden suchen. Daneben müßte auch die parenterale, am besten intravenöse Einverleibung von Calciumsalzen der Forderung einer antagonistischen Therapie gerecht werden. Im weiteren Verlauf würde die perorale und parenterale Darreichung von Calciumsalzen in Frage kommen, um den zu Verlust gegangenen Zellkalk zu ersetzen und so eine Substitutionstherapie durchzuführen. Wie man sieht, unterschei-

det sich diese Behandlung einer Oxalatvergiftung in nichts von der bisher gebräuchlichen. Vielleicht werden auch durch diese Betrachtungsweise die ungleichen Ergebnisse der Kalk-Behandlung einer Erklärung nähergebracht, und beispielsweise die von Balasz[12]) veröffentlichten Erfolge und Mißerfolge beim Menschen auf diese Weise verständlich.

Zusammenfassung.

1. Oxalsaures Natrium ruft bei Säugetieren (Maus, Kaninchen) ein durch klonisch-tonische Krämpfe beherrschtes Krankheitsbild hervor; 2,5 mg/20 g Maus subkutan bedingt den Tod in 1—2 Tagen (subakute tödliche Vergiftung) und 4,5 mg/20 g Maus subkutan innerhalb einer Stunde. Bei 0,5 mg/20 g überleben alle Tiere.

2. Bei peroraler Einverleibung betragen die entsprechenden Gaben: nach 10 mg/20 g keine oder nur geringfügige Wirkungen, nach 15—20 mg/20 g Maus „subakuter Tod", 20—30 mg/20 g Tier „Stundentod".

3. Etwa 6—7 ccm einer $\frac{n}{5}$ Natriumoxalatlösung intravenös sind für das Kaninchen die Dosis letalis. Bei intraperitonealer Injektion beträgt dieselbe 250 mg/kg Tier.

4. Vom Calciumchlorid $CaCl_2 + 2\,H_2O$ beträgt die tödliche Gabe 6,58 mg/20 g Maus intraperitoneal. Vom Calciumglukonat ist sie bei gleichem Calciumgehalt der Lösung mehr als doppelt so hoch, nämlich 41,34 mg/20 g. (19,08 mg. Ca-gluk. entspricht der Dosis letalis d. $CaCl_2 + 2\,H_2O$ von 6,58 mg.)

5. Die subakut tödlich wirkende Oxalatgabe von 2,5 mg —3,5 mg läßt sich durch verhältnismäßig kleine Gaben von Calciumchlorid entgiften.

6. Die schnell zum Tode führende Gabe von 4,5 mg/20 g Tier kann weder durch gleichzeitige, noch durch prophylaktische Eingabe von Calciumchlorid entgiftet werden; doch ist der Todeseintritt dadurch zu verzögern.

---

[12]) Balasz, J.: Sammlung v. Vergiftungsfällen (Sammelberichte S. 31), Bd. 5, Liefrg. 5, 1934.

7. Bei gleichzeitiger Einverleibung von Calciumsalzen und oxalsaurem Natrium an der gleichen Körperstelle (subkutanes Bindegewebe, Bauchhöhle und Magen-Darmkanal) wird durch Bildung von Calciumoxalat eine Vergiftung meist verhindert.

8. Kaninchen, denen die tödliche Gabe von Natriumoxalat intravenös injiziert wird und die vorher subkutan oder intravenös äquivalente Mengen von Calciumchlorid erhalten hatten, gehen zugrunde. Es tritt keine Entgiftung ein. Doch gelingt es mit Sicherheit die tödliche Gabe von 250 mg/kg Tier bei intraperitonealer Einverleibung durch intravenöse Injektion von Calciumchlorid zu entgiften und die Tiere fast ohne Krankheitserscheinungen am Leben zu erhalten.

9. Der Mechanismus der Entgiftung wird zum Teil auf einen chemischen Antagonismus Oxalat/Calcium, zum Teil bei länger dauernder subakut tödlicher Vergiftung auf eine Substitution des zu Verlust gegangenen Zellkalks zurückgeführt.

10. Auf Grund der Versuchsergebnisse wird die von jeher geübte Calciumtherapie experimentell begründet und werden ihre Erfolgsaussichten geschildert.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. M. Kochmann für die Anregung zu vorliegender Arbeit, sowie für die überaus freundliche Unterstützung während der einzelnen Versuche und deren Ausarbeitung herzlichst zu danken.

Lebenslauf.

Ich, Ulrich Günther, wurde am 7. Juni 1911 in Bernburg i/Anh. als Sohn des Justizinspektors Paul Günther geboren. Von 1917 — 1929 besuchte ich das Karls-Realgymnasium in Bernburg und bestand dort Ostern 1929 das Abiturientenexamen mit der Absicht Medizin zu studieren. Das erste Semester verbrachte ich in Innsbruck, die übrige Zeit meines Studiums in Halle; hier bestand ich 1931 das Physikum und 1934 das Staatsexamen. Seit dem 19. November bin ich als Medizinalpraktikant an der Universitäts-Hautklinik in Halle/Saale tätig.